Aus dem Physiologischen Institut
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Lochner)

Untersuchungen über alpha-adrenerge Rezeptoren im coronaren Gefäßbett

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Erika Steinke
1979

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0053

Aus dem Physiologischen Institut
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr.med. Dr.h.c. W. Lochner)

Untersuchungen über alpha-adrenerge Rezeptoren im coronaren Gefäßbett

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Erika Steinke
1979

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr.H.-L.Krüskemper

Referent
gez.: Prof.Dr. Müller-Ruchholtz

Korreferent
gez.: Prof.Dr. G. Arnold

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	5
Methodik	8
Ergebnisse	12
Diskussion	23
Zusammenfassung	29
Tabellen	3o
Literaturverzeichnis	4o

Einleitung

Aufgrund der hohen O_2-Ausschöpfung des Coronarblutes bei normaler Tätigkeit des Herzens wird ein vermehrter, myokardialer O_2-Bedarf vor allem durch eine Änderung der Coronardurchblutung gedeckt. Die Regulation des Widerstandes der Coronargefäße hat deshalb für die O_2-Versorgung des Herzens eine große Bedeutung. Nach übereinstimmender Auffassung stellt der coronarvenöse O_2-Druck den wichtigsten Regulationsfaktor dar. Inwieweit adrenerge Rezeptoren der Coronargefäße an der Gefäßregulation beteiligt sind, ist noch weitgehend ungeklärt. Nach Ansicht einiger Autoren ist die Ursache der Prinzmetal-Angina ein Spasmus der Coronargefäße, der möglicherweise durch eine pathophysiologisch gesteigerte Aktivität coronarer Alpha-Rezeptoren hervorgerufen wird (28, 39, 25).

Die Unterteilung der adrenergen Rezeptoren in Alpha- und Beta-Rezeptoren erfolgte durch Ahlquist (1948). Seinem Modell zufolge führt eine Stimulation von Alpha-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion. Schon Berne (1958) und Hardin (1961) beschrieben im Tierexperiment unter der Anwendung von Katecholaminen, die Affinität zu Alpha- und Beta-Rezeptoren besitzen, eine sehr geringfügige, flüchtige Konstriktion der Coronarien. Ihre Befunde lassen sich als Hinweis auf die Anwesenheit alpha-adrenerger Rezeptoren im coronaren Gefäßbett deuten. In der mehrzahl der vorliegenden Arbeiten wird jedoch nach adrenerger Stimulation mit Katecholaminen von einer Dilatation der Coronargefäße berichtet (14, 18, 19). Dieser Effekt wird mit Recht von vielen Autoren auf eine Stimulation myokardialer und vasaler Beta-Rezeptoren zurückgeführt, deren dominierende, dilatierende Wirkung eine schwächere, vasokonstringierende Wirkung alpha-adrenerger Rezeptoren überdeckt (9, 15, 27). Aus diesem Grunde gelingt die Darstellung einer anhaltenden Coronarkonstriktion in den meisten Fällen erst nach Blockade der Beta-Rezeptoren (9, 15, 26, 27, 21, 20). Pitt (1967)

konnte in seinen Versuchen die mittels adrenerger Stimulation erzielte Konstriktion durch Blockade der Alpha-Rezeptoren wieder aufheben. Dieser Umstand beweist nach Auffassung vieler Autoren, daß die beobachtete Coronarkonstriktion auf eine Aktivierung von Alpha-Rezeptoren zurückzuführen ist (21, 37). Die unter adrenerger Stimulation vorwiegend beobachtete Dilatation läßt jedoch vermuten, daß vasokonstringierende Alpha-Rezeptoren für die Regulation der Coronardurchblutung bedeutungslos sind.

Diese Ansicht steht in Einklang mit den Befunden Hirches (1966). Nach Stimulation der Alpha-Rezeptoren zeigte sich in seinen Versuchen trotz vorheriger Beta-Blockade keine Konstriktion der Coronargefäße. Daraus schloß er, daß, falls Alpha-Rezeptoren an den Coronargefäßen vorhanden seien, ihre Anzahl sehr gering sei. Bohrs Untersuchungen (1965)scheinen diese Auffassung zu bestätigen. So konnte Bohr an isolierten Gefäßstreifen kleinerer Coronararterien (ø 100 - 500 µ) keine Alpha-Rezeptoren nachweisen. Ausschließlich Präparate größerer Coronararterien ließen Alpha-Rezeptoren vermuten.

Die Annahme einer nur geringen Aktivität alpha-adrenerger Rezeptoren im coronaren Gefäßsystem steht jedoch im Widerspruch zu neueren Befunden von Bassenge (1977). Bassenge weist darauf hin, daß die Coronargefäße auch schon unter Ruhebedingungen einem vasokonstringierenden Alpha-Tonus unterliegen. Dieser völlig neue Aspekt der Bedeutung einer alpha-adrenergen Vasoregulation rechtfertigt unserer Meinung nach eine erneute Untersuchung der coronaren Alpha-Rezeptoren. Die unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur lassen die Bedeutung der Alpha-Rezeptoren für die Durchblutung der Coronargefäße weiterhin als ungeklärt erscheinen. Hierzu ist zu bemerken, daß sich die Anwendung von Katecholaminen als Werkzeug wegen ihrer sonstigen Einflüsse auf die Herztätigkeit für die Untersuchung von coronaren Alpha-Rezeptoren als sehr ungünstig erweist. Aufgrund ihrer bivalenten Wirkung auf Alpha- und Beta-Rezeptoren ist es

schwierig, eine direkte vasokonstringierende Alpha-Wirkung von einem dominierenden vasalen $Beta_2$- oder stoffwechselsteigernden $Beta_1$-Effekt zu unterscheiden.

Bislang unzureichend untersucht wurde die Wirkung reiner Alpha-Stimulatoren auf die Coronargefäße. Deshalb prüften wir nach einer kurzen Versuchsserie mit dem Katecholamin Noradrenalin die Wirkung des Imidazolidinderivats Xylometazolin. Dieses Pharmakon besitzt ausschließlich Affinität zu Alpha-Rezeptoren. Einen möglicherweise vorhandenen vasokonstringierenden Alpha-Tonus der Coronargefäße untersuchten wir im Anschluß mit Hilfe des Alpha-Blockers Phentolamin.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 15 mischrassigen Hunden mit einem mittleren Körpergewicht von 28.4 (± 5.7) kg in Morphin-Urethan-Chloralose-Narkose durchgeführt. Nach Applikation von 1o mg/kg Thiobarbital (Inaktin^{R}) wurde ein Chloralose-Urethan-Gemisch (2o mg/kg + 25o mg/kg) intravenös, 3 mg/kg Morphin subkutan und vor Thorakotomie o.o5 mg/kg Pancuronium als Muskelrelaxans verabfolgt. 75o E/kg verhinderten die Blutgerinnung. Die Tiere wurden intubiert und mit einer Starlingpumpe beatmet. Nach linksseitiger Thorakotomie im 4. Intercostalraum und Eröffnung des Perikards wurde der Ramus circumflexus der A. coronaria sinistra freipräpariert und kanüliert. Die Perfusion erfolgte aus den Aa. femorales über ein extrakorporales Kreislaufsystem (Abb. 1). Das körpereigene Blut wurde mittels einer Fingerpumpe in ein auf 37°C temperiertes Blutreservoir gepumpt. Von dort strömte es unter konstantem Perfusionsdruck in den kanülierten Teil der Coronararterie.

Der Perfusionsdruck (P_{cx}) wurde in einem Windkesselsystem durch Carbogenzustrom über ein Quecksilberventil einreguliert und seitenständig unmittelbar vor der Coronarkanüle mit einem Statham-Druckaufnehmer gemessen.

Ein elektromagnetisches Flowmeter, das zwischen Blutreservoir und Coronarkanüle geschaltet war, registrierte den coronaren Einstrom (F_{cx}). Am Ende eines jeden Versuches wurde das Gewicht des perfundierten Myokardgebietes bestimmt und die Durchblutung auf 1oo g Herzgewebe bezogen. Da der Perfusionsdruck konstant gehalten wurde, ließ sich eine Vasokonstriktion aus einer Abnahme, eine Vasodilatation aus einer Zunahme der Coronardurchblutung ableiten. Der Gefäßwiderstand (R_{cx}) errechnete sich aus dem Quotienten Perfusionsdruck durch Fluß.

Zur Ermittlung der wichtigsten Parameter der extravasalen

Komponente des Strömungswiderstandes wurde ein Katheter-tipmanometer mit zwei Druckaufnehmern (Millar) über die rechte A. brachialis in den linken Ventrikel eingebracht. Es registrierte sowohl den Aortendruck als auch den Ventrikeldruck. Die Herzfrequenz wurde mit Hilfe der Ventrikeldruckkurve gemessen. Elektronische Differenzierung des linksventrikulären Druckes nach der Zeit lieferte ein Maß für die Kontraktilität. Über eine empfindliche Aufzeichnung der Ventrikeldruckkurve wurde der linksventrikuläre enddiastolische Druck ermittelt. Mit einem Venenkatheter wurde der Druck in der Vena cava superior gemessen. Alle Parameter wurden mit einem 8-Kanal-Direktschreiber (Beckmann) aufgezeichnet und von einem daran angeschlossenen Rechner auf Abfrage ausgedruckt. Die Überwachung der Versuchstiere ermöglichte ein fortlaufend abgeleitetes Extremitäten-EKG. Zusätzlich wurden punktuelle pO_2, pCO_2 und pH-Bestimmungen im arteriellen Blut vorgenommen.

Die Pharmaka Noradrenalin (Arterenol^R), Xylometazolin (Otriven^R), Phentolamin (Regitin^R), Propranolol (Dociton^R) und Isoproterenol (Aludrin^R) wurden in physiologischer NaCl-Lösung verdünnt und in seitenständiger Infusion unmittelbar vor der Einbindungsstelle in die Coronararterie appliziert. Wir rechneten die verabreichten Dosen über den Coronardurchfluß auf die Maßeinheit /umol/l um. Vor jeder Pharmakoninfusion wurden die Kontrollwerte der hämodynamischen Parameter bestimmt. Alle Messungen erfolgten unter steady-state-Bedingungen.

Mit Hilfe eines hohen Perfusionsdruckes, der durchschnittlich auf 146 ($\pm$ 36) mm Hg einreguliert war, strebten wir eine Luxusdurchblutung an, so daß das coronare O_2-Angebot in allen Phasen des Experimentes über dem Bedarf des Herzmuskels lag. Die Luxusdurchblutung wurde durch punktuelle pO_2-Bestimmungen im coronarvenösen Blut kontrolliert. Die Gewinnung der Blutproben erfolgte mit einem Cournand-Katheter, der über die V. jugularis unter Röntgenkontrolle in den Sinus coronarius geschoben wurde. Die unter diesen

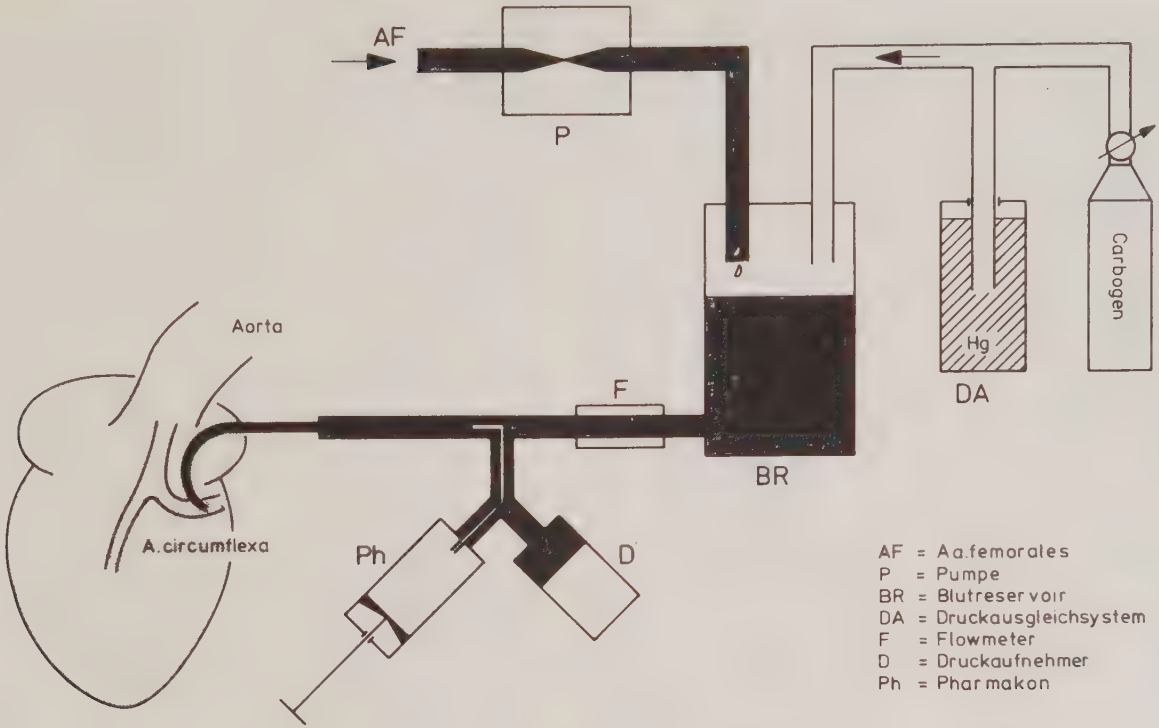

Abbildung 1 : Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

Bedingungen ermittelten Werte für den coronarvenösen pO_2 betrugen vor Gabe der Pharmaka in 32 Einzelbestimmungen an 1o Hunden 51.7 ($\pm$ 11.8) mm Hg.

Die statistische Auswertung umfaßte die Bildung von Mittelwerten und Standardabweichungen. Für die Konzentrationswirkungsbeziehungen wurden Regressionsgleichungen ermittelt. Ferner wurde der t-Test zum Vergleich zweier Gruppen von Meßpunkten angewandt.

Ergebnisse

I. Stimulation der Alpha-Rezeptoren mit
N O R A D R E N A L I N

Die Wirkung des Katecholamins Noradrenalin auf die Coronargefäße wurde an insgesamt 6 Hunden vor und nach Blockade der Beta-Rezeptoren mit Propranolol (o.75 mg/kg intracoronar) untersucht.

Vor Blockade der Beta-Rezeptoren wurde Noradrenalin (o.o4 bis 3.75 /umol/l) 4 mal gegeben (Tabelle 1a). Der Ausgangswert des Coronarflusses betrug durchschnittlich 100 (± 77) ml/min x 1oo g. Unter Noradrenalin kam es in allen Messungen zu einer durchschnittlichen Flußzunahme von 54.5 (± 44) % ($p < o.oo1$). Eine dosisabhängige Wirkung ließ sich aufgrund der wenigen Meßwerte nicht feststellen. Der Widerstand der Coronargefäße fiel vom Ausgangswert 2.4o (± 1.62) mm Hg x min x 1oo g/ml um 32 (± 16) % ab. Gleichzeitig wurde eine Erhöhung der Druckanstiegsgeschwindigkeit vom Ausgangswert 1697 (± 96o) mm Hg/sec um 135 (± 62) % gemessen ($p < o.oo1$). Ventrikel- und Aortendruck stiegen ebenfalls leicht an. Während in zwei Messungen die Frequenz abnahm, ließ sich in zwei weiteren Messungen ein stark positiv chronotroper Effekt beobachten.

Nach Blockade der Beta-Rezeptoren wurde Noradrenalin (o.o5 bis 3.53 /umol/l)7 mal gegeben (Tabelle 1b). Es erfolgte eine Abnahme des Coronarflusses von einem mittleren Ausgangswert bei 13o (± 59) ml/min x 1oo g um durchschnittlich 11 (± 5) %. Wie der t-Test zeigt, sind die gemessenen Werte mit $p < o.o5$ signifikant verschieden von denen vor Beta-Blockade (Abbildung 2). Der coronare Widerstand stieg von einem mittleren Ausgangswert bei 1.81 (± 1.21) mm Hg x min x 1oo g/ml um 13 (± 7) % an. Eine signifikante Erhöhung der Druckanstiegsgeschwindigkeit, wie sie vor Beta-Blockade gesehen wurde, war nicht nachweisbar. Die übrigen Parameter des extravasalen Strömungswiderstandes änderten sich ebenfalls nicht wesentlich.

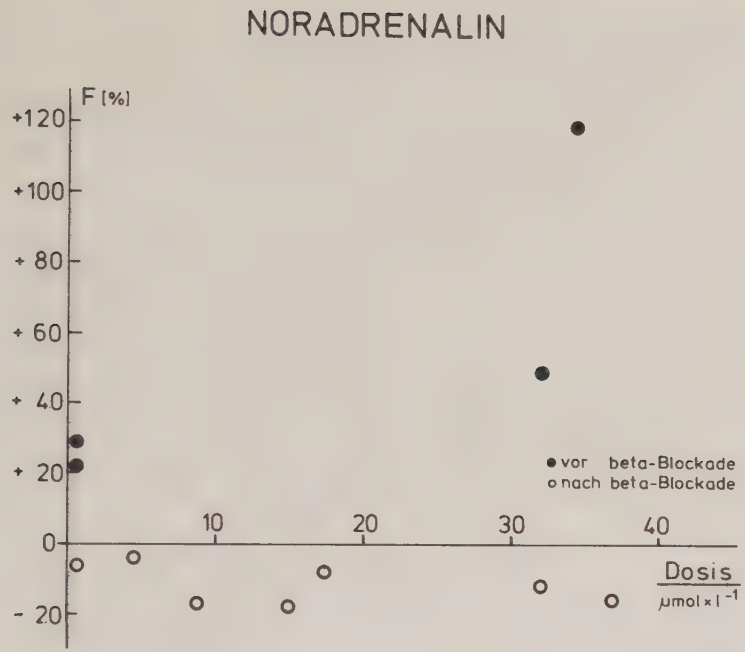

Abbildung 2: Prozentuale Änderung der Coronardurchblutung in Abhängigkeit von der Noradrenalinkonzentration im Coronarblut.

Während vor Beta-Blockade nur Zunahmen der Durchblutung zu sehen sind, lassen sich nach Beta-Blockade ausschließlich Durchblutungsabnahmen nachweisen.

II. Stimulation der Alpha-Rezeptoren mit XYLOMETAZOLIN

Die Wirkung von Xylometazolin wurde an insgesamt 12 Hunden vor und nach Alpha-Blockade mit Phentolamin (2 mg/kg intracoronar) geprüft.

Vor Blockade der Alpha-Rezeptoren wurden mit Xylometazolin (1.42 bis 81.88 /umol/l) 15 Messungen an 1o Hunden durchgeführt (Tabelle 2a). Der Ausgangsfluß betrug durchschnittlich 1o1.6 (± 27) ml/min x 1oo g. Unter steigenden Xylometazolinkonzentrationen im Coronarblut zeigte sich eine signifikant dosisabhängige Abnahme der Durchblutung (Abbildung 3). Die größte von uns gegebene Dosis (D_{max} = 81.88 /umol/l) bewirkte eine maximale Flußabnahme van 44 %.

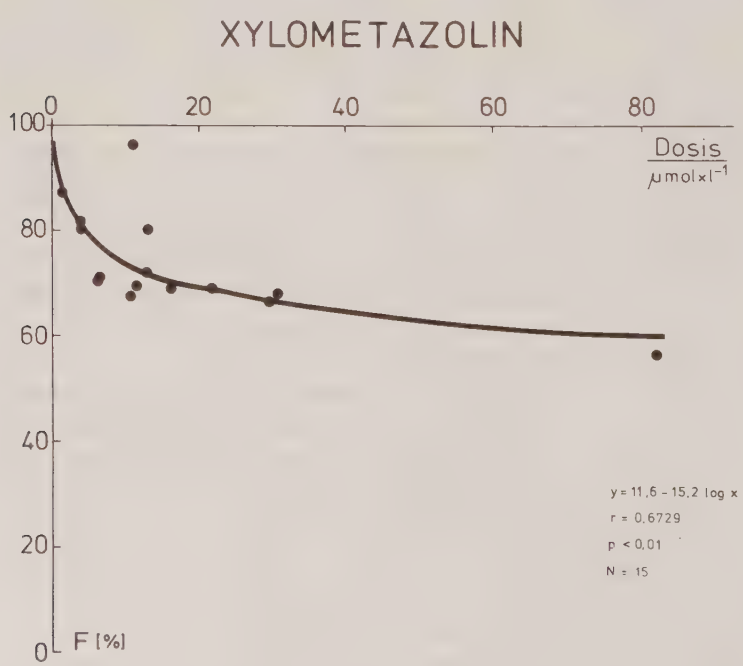

Abbildung 3: Prozentuale Abnahme der Coronardurchblutung in Abhängigkeit von der Xylometazolinkonzentration im Coronarblut.

Der Widerstand nahm von einem mittleren Ausgangswert bei 1.39 (± o.47) mm Hg x min x 1oo g/ml entsprechend der Dosiswirkungskurve in Abbildung 4 zu. Die unter der Höchstdosis maximal erzielte Widerstandszunahme betrug 86 %.

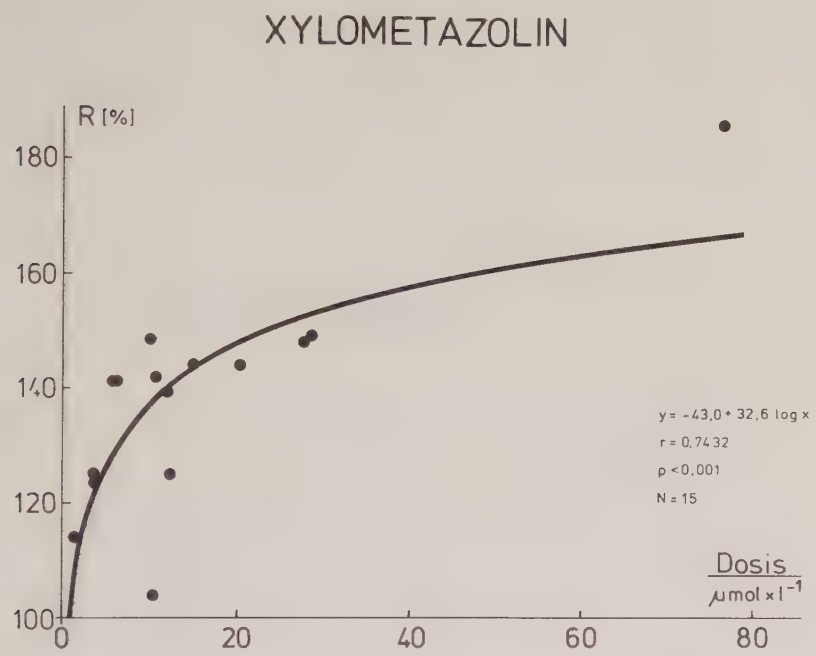

Abbildung 4: Prozentuale Zunahme des Coronarwiderstandes (R) in Abhängigkeit von der Xylometazolinkonzentration im Coronarblut.

Die Parameter der extravasalen Komponente zeigten folgende Veränderungen: Die Herzfrequenz nahm von einem mittleren Ausgangswert bei 144 (± 39) Schlägen pro Minute dosisabhängig ab (Abbildung 5). Unter der Höchstdosis wurde eine maximale Abnahme der Herzfrequenz von 44 % beobachtet. Ferner fiel die Druckanstiegsgeschwindigkeit entsprechend der Dosiswirkungskurve in Abbildung 6 von einem durch-

schnittlichen Ausgangswert bei 2231 (± 855)mm Hg/sec um maximal 48 % ab. Messungen an Hund Nr. 3o zeigten jedoch eine Erhöhung der Druckanstiegsgeschwindigkeit von 66o mm Hg/sec um maximal 33 %. Außerdem nahmen hier der Aortendruck von einem Ausgangswert bei 56 mm Hg sowie der Ventrikeldruck von einem Ausgangswert bei 46 mm Hg um jeweils 3o % zu. Alle anderen Messungen ließen keine wesentlichen Änderungen des Aortendruckes, des Ventrikeldruckes und des linksventrikulären enddiastolischen Druckes erkennen.

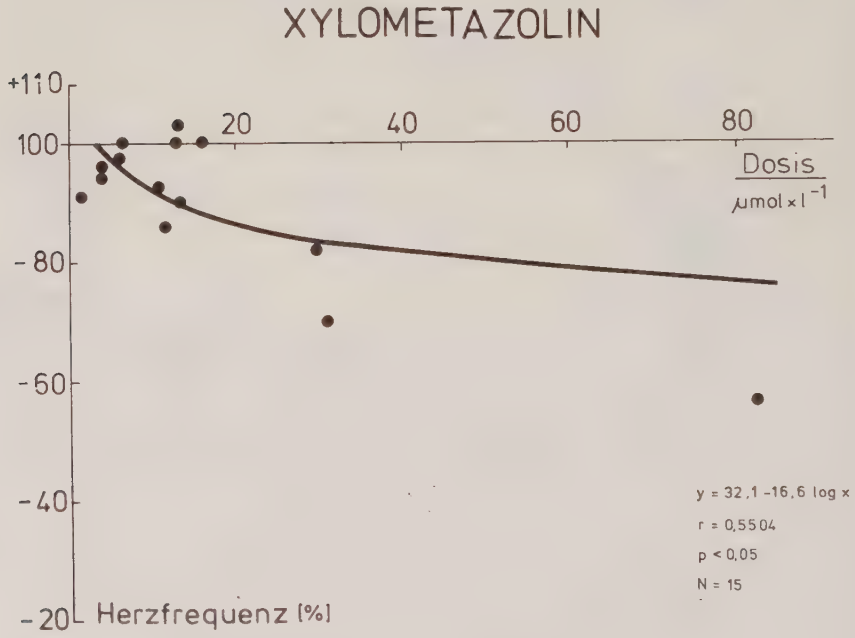

Abbildung 5: Prozentuale Abnahme der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Xylometazolinkonzentration im Coronarblut.

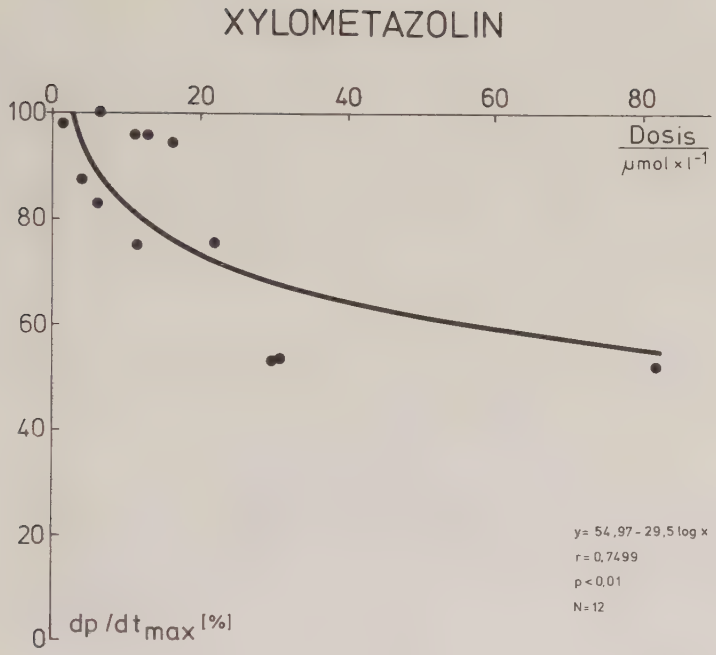

Abbildung 6: Prozentuale Abnahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in Abhängigkeit von der Xylometazolinkonzentration im Coronarblut.

Nach Blockade der Alpha-Rezeptoren wurden mit Xylometazolin (o.46 bis 45.39 µmol/l) 9 Messungen an 7 Hunden vorgenommen (Tabelle 2b). Der Ausgangsfluß betrug im Mittel 129.6 (± 79) ml/min x 1oo g. Eine signifikante Flußabnahme, wie sie vor Blockade der Alpha-Rezeptoren beobachtet wurde, war nicht nachweisbar. Die Flußabnahmen waren jedoch signifikant geringer als vor Alpha-Blockade ($p < o.oo1$). Die Parameter des extravasalen Strömungswiderstandes wiesen keine signifikanten Änderungen auf.

III. Blockade der Alpha-Rezeptoren mit
PHENTOLAMIN

Wie sich in einem Vorversuch zeigte, kam es unter Phentolamin zu einem bedeutenden Anstieg der Herzfrequenz, der Druckanstiegsgeschwindigkeit und des Ventrikeldruckes (Tabelle 4). Um einen größeren Einfluß der extravasalen Komponente auf die Durchblutung zu vermeiden, versuchten wir deshalb mittels Beta-Blockade mit Propranolol (o.75 mg/kg) wesentliche Änderungen der oben genannten Parameter zu unterbinden.

Nach Blockade der Beta-Rezeptoren wurde Phentolamin in aufsteigenden Dosierungen (24 bis 1364.2 µmol/l) 6 Hunden

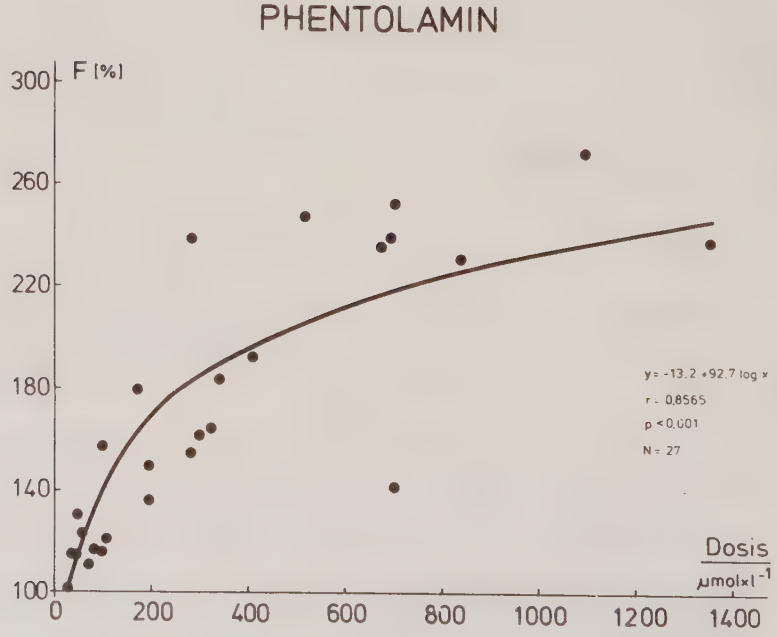

Abbildung 7: Prozentuale Zunahme der Coronardurchblutung (F) in Abhängigkeit von der Phentolaminkonzentration vom Coronarblut.

27mal gegeben (Tabelle 3). Der Coronarfluß betrug unter Ausgangsbedingungen durchschnittlich 76.8 (± 21) ml/min x 1oo g. In allen Messungen zeigte sich eine signifikant dosisabhängige Zunahme der Coronardurchblutung, die nach Absetzen des Pharmakons wieder rückgängig war (Abbildung 7). Die größte Flußzunahme betrug 172 %. Der Widerstand der Coronargefäße nahm von einem mittleren Ausgangswert bei 1.89 (± o.78) mm Hg x min x 1oo g/ml entsprechend der Dosiswirkungskurve in Abbildung 8 ab. Die von uns gegebenen Dosen bewirkten eine maximale Widerstandsabnahme von 68 %.

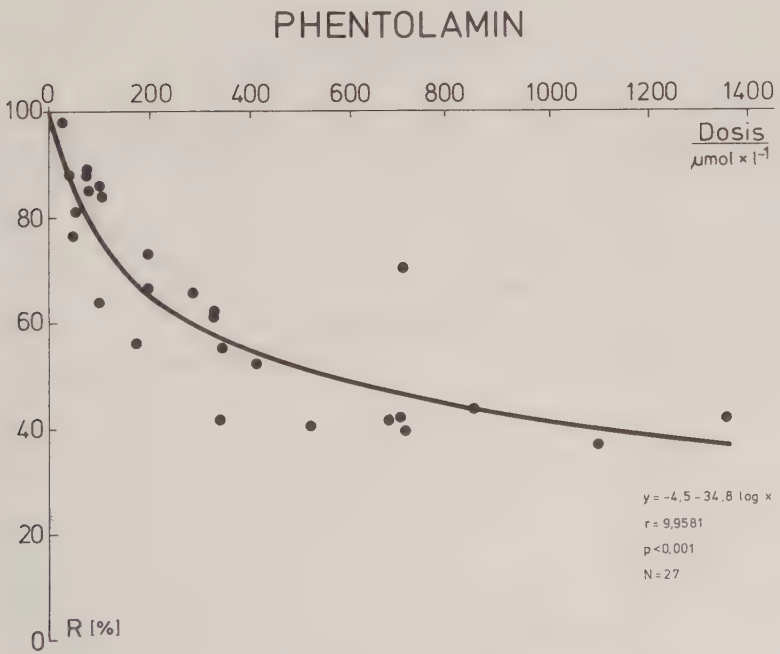

Abbildung 8: Prozentuale Abnahme des Coronarwiderstandes (R) in Abhängigkeit von der Phentolaminkonzentration im Coronarblut.

Folgende Änderungen wurden für die Parameter des extravasalen Strömungswiderstandes registriert: Der Aortendruck, dessen mittlerer Ausgangswert bei 8o.3 (± 11.9) mm Hg lag, fiel dosisabhängig ab. Wir beobachteten eine maximale Druckabnahme von 64 % (Abbildung 9). Der Ventrikeldruck, für den ein durchschnittlicher Ausgangswert von 81.3 (± 14.4) mm Hg gemessen wurde, nahm ebenfalls dosisabhängig ab, maximal um 65 % (Abbildung 1o). Eine mit der Dosis korrelierte Abnahme konnte weiterhin für die Druckanstiegsgeschwindigkeit festgestellt werden (Abbildung 11). Von einem Ausgangswert bei 1118 (± 335) mm Hg/sec ausgehend

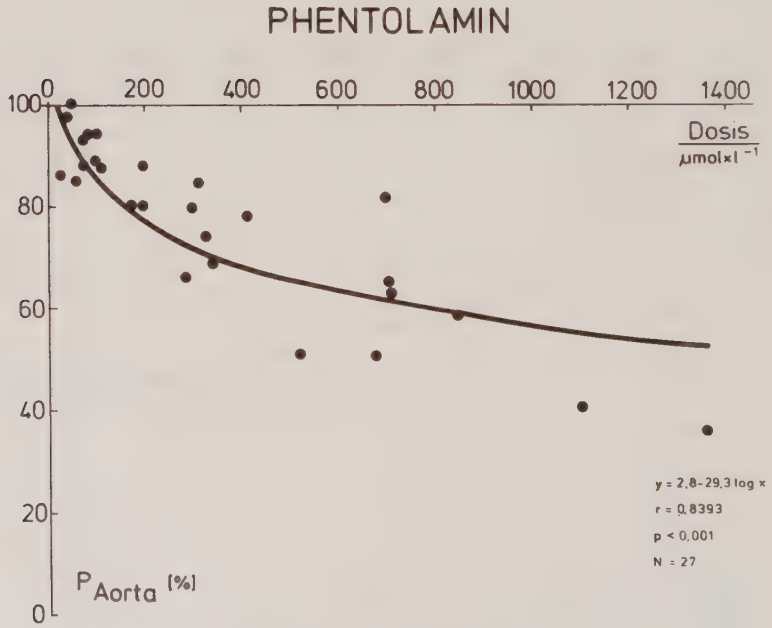

Abbildung 9: Prozentuale Abnahme des Aortendruckes in Abhängigkeit von der Phentolaminkonzentration im Coronarblut.

zeigte sich unter den angewandten Dosen ein Abfall bis maximal 63 %. Die Herzfrequenz und der linksventrikuläre enddiastolische Druck erfuhren keine signifikante Änderung.

Entgegen den bisher genannten Ergebnissen mit Phentolamin registrierten wir in 5 Messungen an Hund Nr. 24 eine leichte Zunahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Gleichzeitig ließen sich geringfügige Anstiege der Herzfrequenz beobachten.

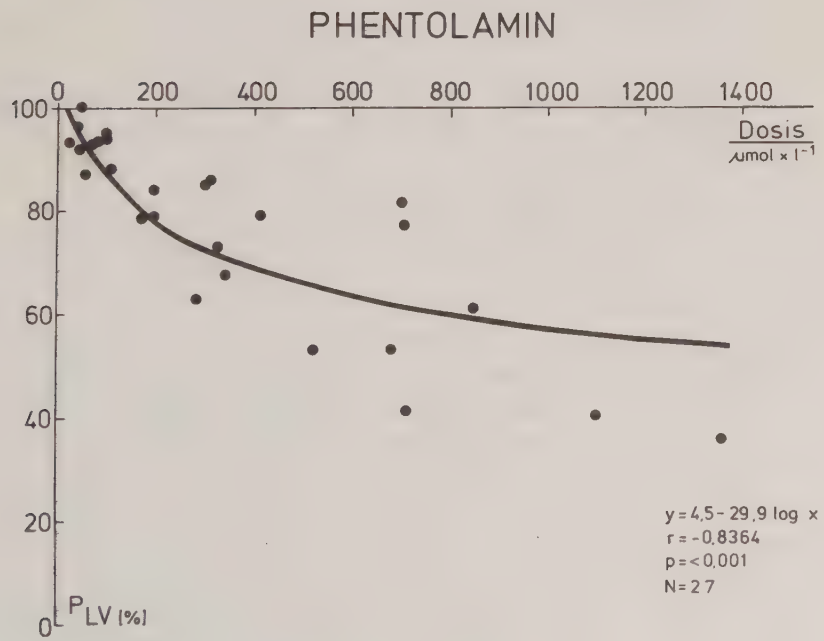

Abbildung 1o: Prozentuale Abnahme des Ventrikeldruckes in Abhängigkeit von der Phentolaminkonzentration im Coronarblut.

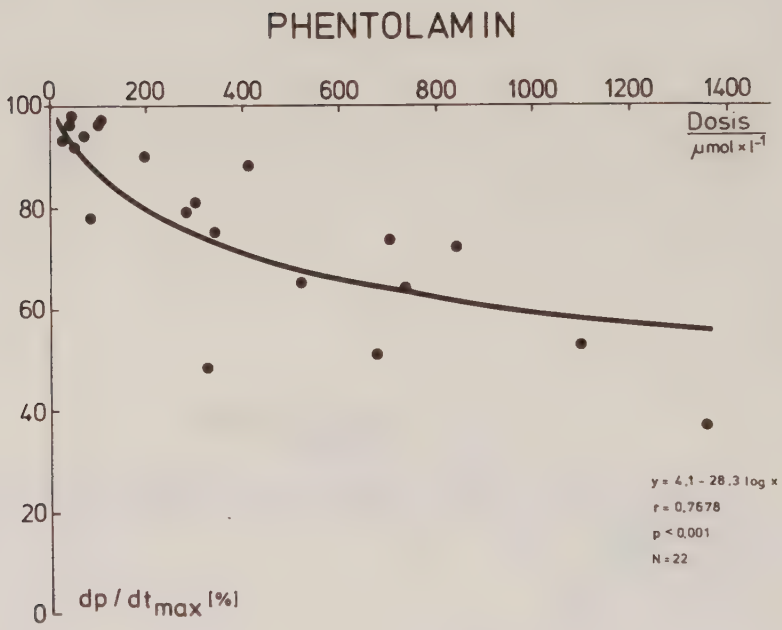

Abbildung 11: Prozentuale Abnahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in Abhängigkeit von der Phentolaminkonzentration im Coronarblut.

Diskussion

Die Steuerung der Coronardurchblutung hängt von vielen Faktoren ab. Will man die Wirkung eines einzelnen Faktors isoliert darstellen, so ist es notwendig, den Einfluß aller anderen Faktoren auf die Gefäßregulation zu unterbinden. Im wesentlichen wird der coronare Gefäßwiderstand vom Perfusionsdruck, vom coronar-venösen Sauerstoffpartialdruck und von der extravasalen Komponente des Strömungswiderstandes bestimmt. Um die direkte Wirkung der Pharmaka auf den Gefäßtonus beurteilen zu können, war es das Ziel unseres Versuchsaufbaus, den Einfluß der genannten Größen weitgehend auszuschalten. Demzufolge wurde die Coronararterie mit konstantem Druck perfundiert, so daß eine durch den Perfusionsdruck bedingte Änderung der Coronardurchblutung verhindert werden konnte. Auf diese Weise ließen sich Widerstandsänderungen der Coronargefäße aus Änderungen des Coronarflusses ableiten. Ferner erzeugte die Höhe des Perfusionsdruckes von im Mittel 146 (± 36) mm Hg eine Luxusdurchblutung des Herzens mit coronar-venösen Sauerstoffdrucken von 51.7 (± 11.8) mm Hg. Mit Hilfe dieses Überangebots an Sauerstoff wurde eine Unterversorgung des Myokards mit Sauerstoff auch bei Mehrbelastung vermieden und folglich eine metabolische Gefäßregulation ausgeschlossen.

Wie Untersuchungen von Raff und Lochner (1971) zeigen, haben die Parameter des extravasalen Strömungswiderstandes, gemessen an der Frequenz, der Druckanstiegsgewschwindigkeit und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck einen relativ geringen Einfluß auf den coronaren Gefäßwiderstand. Erst bei einer Steigerung der Herzfrequenz um 1oo Schläge pro Minute kommt es zu einem Anstieg des Widerstandes um 14 %. Für einen Anstieg des enddiastolischen Füllungsdruckes um 1o mm Hg beträgt die Widerstandserhöhung 11 % und für einen Anstieg der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit um 1ooo mm Hg/sec steigt der Widerstand nur um 7.5 %. Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Änderungen der extravasalen Komponente waren weitaus geringer und hatten für die Größe des Coronarwider-

standes keine wesentliche Bedeutung. Änderungen des Gefäßwiderstandes ließen sich deshalb mit Änderungen des Gefäßtonus gleichsetzen.

Zur Untersuchung einer möglichen alpha-adrenergen Vasokonstriktion applizierten wir alpha-stimulierende Pharmaka lokal in die Coronararterie. Eine systemische Wirkung der Pharmaka sollte somit weitgehend ausgeschlossen werden. Das im Körperkreislauf natürlich vorkommende Hormon Noradrenalin wirkt sowohl auf Alpha- als auch auf Beta-Rezeptoren. Unter seiner Anwendung stellten wir als Ausdruck einer Vasodilatation einen starken Anstieg der Coronardurchblutung fest. Gleichzeitig nahmen die Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Frequenz als Zeichen einer myokardialen Beta-Stimulation zu. Leider konnte eine systemische Wirkung des Noradrenalins nicht ganz verhindert werden. So kam es wegen der Stimulation peripherer Alpha-Rezeptoren zu einem leichten Blutdruckanstieg. Die in zwei Fällen beobachtete Bradykardie erfolgte reflektorisch über die Pressorezeptoren. Da wir eine metabolische Gefäßregulation ausschließen konnten, ist die beobachtete Coronardilatation auf eine direkte Stimulation gefäßeigener $Beta_2$-Rezeptoren zurückzuführen. Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchungen anderer Autoren (25, 17, 14, 26, 19, 36).

Eine Konstriktion der Coronargefäße, wie sie von Berne (1958) unter Noradrenalin beobachtet wurde, konnte in unseren Versuchen erst nach Blockade der Beta-Rezeptoren nachgewiesen werden. Nach Beta-Blockade ist nur noch die Alpha-Komponente des Noradrenalins am Rezeptor wirksam. Daraus läßt sich ableiten, daß die von uns beobachtete Coronarkonstriktion durch eine Stimulation vasaler Alpha-Rezeptoren hervorgerufen wurde. Bereits andere Autoren (3, 6, 9, 14, 16, 19, 2o, 25, 26, 36) haben in ihren Untersuchungen mit Katecholaminen auf die Existenz von coronaren Alpha-Rezeptoren hingewiesen. Über den Anteil der Alpha-Rezeptoren an der Coronarregulation wurden jedoch recht unterschiedliche Angaben gemacht (3, 9, 26). Dies muß in Zusammenhang mit der kom-

plexen Wirkung der Katecholamine sowohl zu Alpha- als auch zu Beta-Rezeptoren gesehen werden. In dieser Arbeit zeigt das geringe Ausmaß der Konstriktion, verglichen mit der Dilatation vor Beta-Blockade, daß Noradrenalin an den Coronargefäßen vorwiegend dilatierend wirkt. Es ist anzunehmen, daß diese Wirkung mit dem größeren Besatz der Coronargefäße an beta-adrenergen Rezeptoren zusammenhängt.

Wie aus der Arbeit von Mujic und van Rossum (1965) hervorgeht, handelt es sich bei dem Imidazolidinderivat Xylometazolin um einen reinen Alpha-Stimulator. Durch den Wegfall einer möglichen antagonistischen Beta-Komponente läßt sich mit Hilfe dieses Pharmakons der quantitative Anteil der Alpha-Rezeptoren an der Gefäßregulation genauer bestimmen. In unseren Versuchen verursachte Xylometazolin als Ausdruck einer Vasokonstriktion eine dosisabhängige Abnahme des Coronarflusses. Der Ventrikeldruck und der enddiastolische Füllungsdruck blieben annähernd konstant. Für die dosisabhängige Abnahme der Frequenz und der Druckanstiegsgeschwindigkeit findet sich zur Zeit keine Erklärung. Am isolierten Meerschweinchenherzen zeigte Xylometazolin ebenfalls eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung, weshalb eine direkte Wirkung des Pharmakons auf den Herzmuskel vermutet werden kann (1o). An einem einzigen Versuchstier beobachteten wir einen Anstieg der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Wahrscheinlich beruht dieser Effekt nicht auf einer direkten Wirkung des Xylometazolins, sondern wurde durch eine allgemein gesteigerte Sympathikusaktivität hervorgerufen. Die Abnahme der extravasalen Komponente in allen anderen Versuchen führte zu einer Verminderung des extravasalen Widerstandes und tendierte infolgedessen eher zu einer der beobachteten Vasokonstriktion gegenläufigen Wirkung (28, 29, 3o, 31). Da eine passive Komprimierung der Coronargefäße ausgeschlossen werden kann, ist die Ursache der Konstriktion in einer direkten durch Xylometazolin bedingten Alpha-Stimulation zu sehen. Diese über Alpha-Rezeptoren vermittelte Wirkung konnte von uns fast vollständig durch den Alpha-Blocker Phentolamin aufgehoben werden (7, 15).

Unter der höchsten Dosis Xylometazolin, die wir applizierten, wurde eine maximale Widerstandszunahme der Coronargefäße auf 186 % gesehen. Da die Dosiswirkungskurve für den Widerstand (Abbildung 4) in diesem Bereich bereits sehr flach verläuft, sind nach noch höheren Dosen keine wesentlichen Änderungen des Widerstandes mehr zu erwarten. Die durch Xylometazolin erzielte Widerstandszunahme ist deshalb ein Maß für die maximale Konstriktion, die durch Alpha-Stimulation an den Coronargefäßen erreicht werden kann. Eine daraus folgende Reduzierung des Blutflusses auf 6o % erscheint bei sympathischer Erregung des Herzens aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs nicht sinnvoll. So kann durch alpha-adrenerge Stimulation außerhalb unserer experimentellen Bedingungen, die wichtige gegenläufige Faktoren der Coronarregulation ausschalten, die oben beschriebene Größe der Alpha-Wirkung an den Coronargefäßen nicht erwartet werden.

Aber auch unter annähernd physiologischen Bedingungen wurden sowohl mit Hilfe der Katecholamine (3) als auch durch nervale Stimulation (11) alpha-adrenerge Gefäßreaktionen beschrieben. Feigl (1968) demonstrierte an narkotisierten Hunden durch Auslösen des Carotis-Sinus-Reflexes nach Beta-Blockade eine coronare Konstriktion, die sich auf die Erregung von Alpha-Rezeptoren zurückführen ließ. Es konnte weiterhin gezeigt werden. daß eine alpha-adrenerge Vasokonstriktion den myokardialen Sauerstoffpartialdruck zu senken vermag und gleichzeitig einer metabolischen Gefäßregulation entgegenwirken kann (15). Nach Auffassung von Mohrmann und Feigl (1978) stellt die oben beschriebene Alpha-Wirkung eine gegenregulatorische Kraft zu einer metabolisch induzierten Vasodilatation während sympathischer Nervenreizung dar.

Ein neuer Aspekt für die Bedeutung der coronaren Alpha-Rezeptoren läßt sich aus Untersuchungen der letzten Jahre ableiten. Man nimmt an, daß die Coronargefäße einem konstringierenden Einfluß von Alpha-Rezeptoren auch während Ruhebedingungen unterstehen. So muß man nach Alpha-Blockade eine Vasodilatation erwarten. Dementsprechend stellte Bassenge (1977) nach lokaler

Sympathektomie am Herzen eine Steigerung der Durchblutung auf 18o% fest. Ebenso konnte Vatner (1975) an wachen Hunden nach spontaner Hyperventilation infolge Abnahme eines alpha-adrenergen Gefäßtonus eine reflektorische Coronardilatation beobachten.

Wir prüften die Möglichkeit eines alpha-adrenergen Ruhetonus an den Coronargefäßen durch pharmakologische Blockade der Alpha-Rezeptoren mit dem Alpha-Blocker Phentolamin (21). Neben der spezifisch alpha-blockierenden Eigenschaft wurde zusätzlich eine unspezifisch vasodilatierende (35) sowie eine indirekt über Beta-Rezeptoren (2, 33, 39, 4o) erfolgende Wirkung des Pharmakons diskutiert. In Untersuchungen am isolierten Herzen zeigt Phentolamin jedoch keine Gefäßwirkung (1o, 15). Ein unspezifisch dilatierender Effekt kann deshalb ausgeschlossen werden. Zusätzlich beschreiben verschiedene Autoren in der Anwesenheit von Phentolamin eine verstärkte Freisetzung von Katecholaminen (7, 8, 32). Hieraus resultiert, da die Alpha-Rezeptoren bereits geblockt sind, eine verstärkte Stimulation von Beta-Rezeptoren. Dieser additive Wirkmechanismus, der einerseits über eine Blokkade von Alpha-Rezeptoren, andererseits über eine indirekte Beta-Stimulation erfolgt, erklärt wahrscheinlich die ausgeprägte Vasodilatation, die unter Phentolamin beobachtet wurde (34).

In unseren Versuchen gelangte Phentolamin trotz intracoronarer Infusion in den Systemkreislauf. Die Blockade peripherer Alpha-Rezeptoren bedingte einen Blutdruckabfall, der über die reflektorische Erhöhung des Sympathotonus am Herzen eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung verursachte. Durch Propranolol ließ sich diese indirekt erfolgende Stimulation der Beta-Rezeptoren aufheben. Aber auch nachdem die Beta-Rezeptoren geblockt waren, verursachte Phentolamin einen Anstieg der Coronardurchblutung als Ausdruck einer Vasodilatation. Der periphere Blutdruckabfall hatte über verminderte Nachbelastung des Herzens eine entsprechende Verminderung des Ventrikeldruckes und der Druckanstiegsgeschwindigkeit

zur Folge. Die hieraus resultierende Abnahme des extravasalen Widerstandes kann die Größe der Dilatation jedoch nicht allein erklären (28, 29, 3o, 31). Daraus folgt, daß die Dilatation vor allem durch die Blockade coronarer Alpha-Rezeptoren hervorgerufen wurde. Die von uns angewandten Phentolamindosen führten zu einer maximalen Widerstandsabnahme auf 32 %. In diesem Bereich ist die Steigung der Dosiswirkungskurve für den Widerstand nur noch gering und eine wesentlich größere Wirkung ist unter höheren Dosen nicht mehr zu erwarten (Abbildung 8). Die von uns erzielte maximale Dilatation entspricht deshalb annähernd der maximalen Wirkung, die durch Blockade der coronaren Alpha-Rezeptoren erreicht werden kann.

Dieses Ergebnis zeigt, daß die Coronargefäße unter normalen Ruhebedingungen der Kontrolle eines vasokonstringierenden Alpha-Tonus unterliegen. Nimmt man die in unseren Versuchen nach Alpha-Blockade gemessene Widerstandsabnahme als Maß für den Gefäßtonus, so beträgt der Anteil des Alpha-Tonus am Ruhetonus 5o bis 6o %. Entsprechend steigt der Coronarfluß bei Wegfall des Alpha-Tonus auf ungefähr 22o %. Wenn man die beobachtete Abnahme des extravasalen Widerstandes mitberücksichtigt, so ist der von uns gefundene Wert für den Alpha-Tonus etwas zu hoch geschätzt. Die von Bassenge (1977) nach lokaler Alpha-Blockade festgestellte Durchblutungszunahme auf 18o % liegt etwas niedriger als die von uns ermittelten Werte. Aber ein quantitativer Vergleich ist aufgrund der unterschiedlichen Versuchsbedingungen nur beschränkt möglich.

In Übereinstimmung mit Bassenge folgt aus unseren Untersuchungen, daß der Alpha-Tonus ein bedeutendes Gegengewicht zu vasodilatierenden Faktoren am coronaren Gefäßsystem bildet. Welche physiologische Rolle ihm bei der Regulation der Coronargefäße zukommt, bleibt im Hinblick auf den hohen Sauerstoffbedarf des Herzens weiterhin ungeklärt. Möglicherweise wird durch ihn bei sympathischer Nervenreizung eine überschießende Vasodilatation verhindert und so die coronare Durchblutung auf ein ökonomisches Maß reduziert (5).

Zusammenfassung

An 15 Hunden untersuchten wir coronare Alpha-Rezeptoren durch Applikation von Noradrenalin, Xylometazolin und Phentolamin. Aufgrund eines konstant gehaltenen Perfusionsdruckes äußerten sich coronare Widerstandsänderungen in Änderungen des Coronarflusses. Durch eine künstlich erzeugte Luxusdurchblutung des Herzens wurde eine metabolische Gefäßregulation vermieden.

Unter Noradrenalin kam es zu einer Vasodilatation, die nach Blockade der Beta-Rezeptoren mit Propranolol in eine Vasokonstriktion umschlug. Während die Vasodilatation mit einer Stimulation vasaler Beta-Rezeptoren zu erklären ist, entspricht die Vasokonstriktion einer isolierten Stimulation coronarer Alpha-Rezeptoren.

Xylometazolin verursachte ebenfalls eine alpha-adrenerge Vasokonstriktion, die durch Phentolamin fast vollständig aufgehoben wurde. Unter der größten von uns gegebenen Dosis zeigte sich eine maximale Widerstandszunahme der Coronargefäße auf 186 %. Dieser Wert entspricht annähernd der maximalen Wirkung, die bei reiner Alpha-Stimulation erzielt werden kann.

Die pharmakologische Blockade der Alpha-Rezeptoren mit Phentolamin führte infolge der Aufhebung eines coronaren Alpha-Tonus zu einer Vasodilatation. Gleichzeitig bewirkte eine indirekt erfolgende Abnahme der extravasalen Komponente eine Verminderung des coronaren Widerstandes. Nach Abzug der extravasalen Komponente betrug die gemessene Widerstandsabnahme als Maß für den Alpha-Tonus 5o bis 6o %.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Existenz von coronaren Alpha-Rezeptoren. Bereits unter Ruhebedingungen unterliegen die Coronargefäße der Kontrolle eines konstringierenden Alpha-Tonus.

Tabelle 1a: Hämodynamische Änderungen nach intracoronarer Infusion von NORADRENALIN

Ausgangswerte vor Noradrenalininfusion:

Hund Nr.	F_{cx} $\frac{ml}{min\ 1oog}$	R_{cx} $\frac{mmHg\ min\ 1oog}{ml}$	P_{Ao} mmHg	LVP mmHg	LVEDP mmHg	dp/dt_{max} $\frac{mmHg}{sec}$	HF min^{-1}
5	2o4.1	o.89	84	84	1o.4	1o5o	78
11	11o.9	1.3o	58	83	14.7	28oo	146
1	42.2	4.41	82	91	1.8	124o	1o2
13	42.8	2.99	86	1o9	14.8	--	149
$\bar{x}$:	1oo	2.4o	78	92	1o.4	1697	119
s:	(±77)	(±1.62)	(±13)	(±12)	(±6)	(±96o)	(±35)

Differenzen zwischen den Werten nach Noradrenalininfusion und den Ausgangswerten:

Hund Nr.	Dosis /$\frac{umol}{l}$	F_{cx} Δ%	R_{cx} Δ%	P_{Ao} Δ%	LVP Δ%	LVEDP ΔmmHg	dp/dt_{max} Δ%	HF Δ%
5	o.o5	+ 28.8	-22.5	+ 2	+ 2	+o.9	+139	+118
11	o.o6	+ 21.6	-18.5	+ 5	+15	+o.1	+ 71	- 2
1	3.25	+ 48.8	-34.1	+42	+42	+o.4	+195	+1o6
13	3.53	+118.7	-53.8	+ 1	+ 7	-o.5	--	- 2o
$\bar{x}$:		+ 54.5	-32	+14	+17	+o.2	+135	+ 51
s:		(±44)	(±16)	(±19)	(±18)	(±o.6)	(±62)	(±72)

Tabelle 1b: Hämodynamische Änderungen nach intracoronarer Infusion von NORADRENALIN bei bestehender Blockade der Beta-Rezeptoren

Ausgangswerte nach Blockade der Beta-Rezeptoren und vor Noradrenalininfusion:

Hund	F_{cx}	R_{cx}	P_{Ao}	LVP	LVEDP	dp/dt_{max}	HF
Nr.	$\frac{ml}{min\ 100g}$	$\frac{mmHg\ min\ 100g}{ml}$	mmHg	mmHg	mmHg	$\frac{mmHg}{sec}$	min^{-1}
5	188.0	0.97	46	44	12.9	1120	125
3	190.2	1.11	82	74	7.8	920	91
7	80.7	1.90	89	98	12.5	1710	91
1	42.3	4.37	42	50	5.2	240	112
13	86.3	2.09	60	83	14.8	--	108
5	166.3	1.08	57	53	12.6	970	116
5	155.5	1.18	61	57	13.3	1050	114
$\bar{x}$:	131	1.81	62	66	11.3	1002	108
s:	(±59)	(±1.21)	(±17)	(±20)	(±3.4)	(±470)	(±13)

Differenz zwischen den Werten nach Noradrenalininfusion und den Ausgangswerten:

Hund	Dosis	F_{cx}	R_{cx}	P_{Ao}	LVP	LVEDP	dp/dt_{max}	HF
Nr.	$/\frac{\mu mol}{l}$	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ mmHg	Δ%	Δ%
5	0.04	- 6.3	+ 6.4	- 2	- 2	--	± 0	- 4
3	0.43	- 3.6	+ 4.5	+17	+22	+0.4	+15	+ 0
7	1.51	-14.1	+16.2	+ 6	+ 5	+0.4	+21	± 0
1	3.26	-12.1	+14.4	+38	+50	-5.0	+17	- 2
13	1.75	- 8.1	+ 8.6	+27	+18	-0.9	--	+ 1
5	0.87	-17.1	+21.6	+42	+45	-0.6	+12	-14
5	3.75	-16.1	+19.5	+48	+53	-1.2	+29	-17
$\bar{x}$:		-11	+13	+25	+27	-1.2	+16	- 5
s:		(± 5)	(± 7)	(±19)	(±22)	(±2)	(±9)	(± 7)

Tabelle 2a: Hämodynamische Änderungen nach intracoronarer Infusion von Xylometazolin

Ausgangswerte vor Xylometazolininfusion:

Hund Nr.	F_{cx} $\frac{ml}{min\ 100g}$	R_{cx} $\frac{mmHg\ min\ 100g}{ml}$	P_{Ao} mmHg	LVP mmHg	LVEDP mmHg	dp/dt_{max} $\frac{mmHg}{sec}$	HF min^{-1}
1	91.4	2.06	98	109	1.1	2410	158
3	100.5	1.62	102	99	9.6	2280	163
5	107.4	1.42	102	104	6.0	1600	96
30	172.9	0.68	56	46	12.1	660	122
17	87.2	1.38	69	81	14.9	1920	163
7	77.1	1.95	100	113	13.9	3550	128
1	78.8	1.60	101	11[illegible]	0.1	2480	147
19	92.4	1.54	87	85	15.3	1460	90
18	102.5	0.86	59	71	15.0	2770	228
30	105.6	0.80	116	108	7.3	3180	148
$\bar{x}$:	102	1.39	89	93	9.5	2231	144
s:	(±27)	(±0.47)	(±20)	(±22)	(±5.7)	(±855)	(±39)

Differenzen zwischen den Werten nach Xylometazolininfusion und den Ausgangswerten:

(Anmerkung: Wurde das Pharmakon innerhalb eines Versuches mehrfach hintereinander gegeben, so bezogen wir die Änderung der gemessenen Parameter auf die zu Anfang des Versuches ermittelten Ausgangswerte.)

Hund Nr.	Dosis $\frac{\mu mol}{l}$	F_{cx} Δ%	R_{cx} Δ%	P_{Ao} Δ%	LVP Δ%	LVEDP ΔmmHg	dp/dt_{max} Δ%	HF Δ%
1	10.96	- 3.7	+ 3.9	- 4	- 4	+0.4	- 4	-10
1	29.58	-33.5	+47.6	+ 6	+ 6	-0.7	-47	-18
1	81.88	-43.5	+86.4	+12	+ 9	± 0	-48	-44
3	6.05	-29.4	+40.7	- 8	- 4	+0.7	-17	- 3
3	30.62	-32.2	+48.8	-11	-14	-1.6	-47	-30

Tabelle 2a (Fortzetzung):

Hund Nr.	Dosis /$\frac{\mu mol}{l}$	F_{cx} Δ%	R_{cx} Δ%	P_{Ao} Δ%	LVP Δ%	LVEDP Δ mmHg	dp/dt_{max} Δ%	HF Δ%
5	3.92	-19.8	+25.4	- 1	± o	+o.1	-13	- 6
5	21.72	-31.3	+44.4	+ 3	- 1	-o.1	-24	+ 4
3o	3.92	-18.4	+23.5	+21	+22	-o.7	+15	- 4
3o	1o.68	-32.4	+48.5	+3o	+3o	-o.2	+33	- 7
17	1.42	-12.6	+13.8	- 9	- 6	+o.1	- 2	- 9
7	11.39	-3o.5	+42.1	+ 7	- 1	+o.1	-25	-14
1	6.41	-29.3	+41.3	- 1	- 1	+o.3	± o	± o
19	16.o2	-31.3	+44.2	± o	± o	+o.1	- 6	± o
18	12.82	-27.6	+39.5	- 2	- 3	± o	- 4	± o
3o	13.17	-2o.2	+25.o	+ 2	+ 4	- 2	+ 2	+ 3

Tabelle 2b: Hämodynamische Änderungen nach intracoronarer Infusion von XYLOMETAZOLIN bei bestehender Blockade der Alpha-Rezeptoren

Ausgangswerte nach Blockade der Alpha-Rezeptoren:

Hund Nr.	F_{cx} $\frac{ml}{min\ 100g}$	R_{cx} $\frac{mmHg\ min\ 100g}{ml}$	P_{Ao} mmHg	LVP mmHg	LVEDP mmHg	dp/dt_{max} $\frac{mmHg}{sec}$	HF min^{-1}
15	217.6	0.73	72	83	15.2	2020	121
17	89.7	0.79	29	55	15.1	2310	164
17	89.7	0.79	29	55	15.1	2310	164
14	115.7	1.68	72	137	13.5	4540	198
29	80.1	1.04	26	24	13.5	420	102
14	73.4	1.98	56	109	14.8	2570	200
15	307.4	--	71	80	15.2	2100	132
18	93.8	0.95	15	30	15.0	1670	215
13	99.2	1.46	10	28	14.8	2570	78
$\bar{x}$:	130	1.17	42	67	14.7	2279	153
s:	(±79)	(±0.47)	(±25)	(±39)	(±0.7)	(±1073)	(±47)

Differenzen zwischen den Werten nach Xylometazolininfusion und den Ausgangswerten:

Hund Nr.	Dosis $\frac{\mu mol}{l}$	F_{cx} Δ%	R_{cx} Δ%	P_{Ao} Δ%	LVP Δ%	LVEDP ΔmmHg	dp/dt_{max} Δ%	HF Δ%
15	0.68	- 2.5	+ 1.4	± 0	- 1	± 0	- 1	+ 2
17	1.07	- 9.6	+ 6.3	-14	-13	± 0	-15	- 2
17	2.63	- 4.1	+15.2	+41	- 9	± 0	-37	- 7
14	7.19	- 2.6	+ 2.4	- 3	-28	-0.9	-58	- 5
29	11.71	- 8.2	+ 8.7	-12	-17	+0.4	-14	- 4
14	45.39	± 0	± 0	- 2	-39	-1.2	-55	-21
15	0.46	± 0	--	- 7	- 3	-0.1	+14	+17
18	1.00	-16.1	+18.9	+ 7	+ 7	± 0	+ 8	+ 3
13	21.97	- 3.1	+ 3.4	+60	+11	+0.2	--	+ 5
$\bar{x}$:		- 5	+ 7	- 7	-10	-0.2	-20	- 1
s:		(± 5)	(± 7)	(±24)	(±16)	(±0.5)	(±28)	(±10)

Tabelle 3: Hämodynamische Änderungen nach intracoronarer Infusion von PHENTOLAMIN bei bestehender Blockade der Beta-Rezeptoren

Ausgangswerte nach Blockade der Beta-Rezeptoren:

Hund Nr.	F_{cx} $\frac{ml}{min\ 100g}$	R_{cx} $\frac{mmHg\ min\ 100g}{ml}$	P_{Ao} mmHg	LVP mmHg	LVEDP mmHg	dp/dt_{max} $\frac{mmHg}{sec}$	HF min^{-1}
29	83.9	1.45	74	7o	11.o	98o	12o
3o	77.7	1.53	89	77	9.8	1o2o	124
24	67.7	2.14	81	98	2.8	1o9o	123
28	49.o	3.33	95	93	14.6	178o	113
26	7o.3	1.79	82	89	3.2	1o1o	133
23	112.4	1.11	49	61	3.2	83o	13o
$\bar{x}$:	76.8	1.89	78	81	7.4	1118	124
s:	(±21)	(±o.78)	(±16)	(±14)	(±5)	(±335)	(±7)

Differenzen zwischen den Werten nach Phentolamininfusion und den Ausgangswerten:

Hund Nr.	Dosis $/\frac{umol}{l}$	F_{cx} Δ%	R_{cx} Δ%	P_{Ao} Δ%	LVP Δ%	LVEDP Δ mmHg	dp/dt_{max} Δ%	HF Δ%
23	23.84	+ 1.3	- 1.8	-14	- 7	-o.2	- 7	-2
24	47.68	+29.7	-23.4	± o	± o	+o.3	+ 2	-1
26	39.74	+14.8	-12.3	- 2	- 3	-o.4	- 4	-1
28	82.12	+17.1	-14.7	- 6	- 7	+o.1	-22	-1
29	55.63	+23.o	-18.6	-15	-13	+o.6	- 8	-1
3o	45.o3	+14.5	-11.8	- 7	- 8	+o.6	- 2	-1
23	71.52	+11.4	-1o.8	-12	- 7	-o.4	- 6	-3
24	98.o1	+56.7	-36.o	-11	- 5	+1.2	+ 4	-1
26	1oo.66	+16.4	-14.o	- 6	- 6	-o.3	- 4	±o
3o	1o8.61	+2o.5	-16.3	-12	-12	+1.3	- 3	-2
24	172.19	+78.7	-43.9	-2o	-21	+1.9	+ 5	+4
26	196.o3	+49.2	-33.5	-12	-16	-o.9	± o	±o

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Hund Nr.	Dosis /$\frac{\mu mol}{l}$	F_{cx} Δ%	R_{cx} Δ%	P_{Ao} Δ%	LVP Δ%	LVEDP Δ mmHg	dp/dt_{max} Δ%	HF Δ%
28	325.83	+ 64.1	-39.o	-26	-27	-o.4	-56	+ 4
29	283.44	+ 54.1	-34.5	-34	-37	+1.o	-21	± o
3o	196.o3	+ 36.6	-26.8	-2o	-21	+1.9	-1o	- 4
23	3o1.99	+ 6o.9	-37.8	-2o	-15	-1.6	-2o	- 5
24	312.58	+138.4	-58.4	-16	-14	+1.6	+15	+11
26	413.24	+ 91.9	-48.o	-22	-21	-o.7	-12	± o
28	68o.79	+135.1	-59.2	-5o	-47	+o.2	-49	+ 3
29	521.85	+146.8	-6o.o	-49	-47	+o.8	-35	+ 9
3o	341.72	+ 82.6	-45.1	-32	-33	+2.1	-25	- 4
23	7o7.28	+ 41.3	-29.7	-35	-23	-2.o	-26	- 2
24	7o1.99	+139.o	-58.4	-19	-18	+1.6	+ 6	+17
26	85o.33	+13o.2	-57.o	-42	-39	+o.2	-28	± o
28	1364.24	+136.7	-59.2	-64	-65	+o.3	-63	- 4
29	11o4.63	+172.o	-63.4	-6o	-6o	+o.7	-47	+ 6
3o	712.58	+152.o	-6o.8	-37	-39	+1.3	-36	- 3

	Noradrenalin vor Propranolol		Noradrenalin nach Propranolol	
	A	Δ	A	Δ
F_{cx}	1oo (±77) ml/min 1oog	+55 (±44) %	131 (±59) ml/min 1oog	-11 (±5) %
R_{cx}	2.4o (±1.62) mmHg min 1oog/ml	-32 (±16) %	1.81 (±1.21) mmHg min 1oog/ml	+13 (±7) %
LVP	92 (±12) mmHg	+17 (±18) %	66 (±2o) mmHg	+27 (±22) %
LVEDP	1o.4 (±6) mmHg	+ 7 (±11) mmHg	11.3 (±3.4) mmHg	- 4 (±6) mmHg
dp/dt_{max}	1697 (±96o) mmHg/sec	+135 (±62) %	1oo2 (±47o) mmHg/sec	+16 (±9) %
HF	119 (±35) min^{-1}	+51 (±72) %	1o8 (±13) min^{-1}	- 5 (±7) %

Tabelle 4: Stimulation der coronaren Alpha-Rezeptoren mit Noradrenalin vor und nach Beta-Blockade mit Propranolol.
Es sind die mittleren Ausgangswerte (A) und die mittleren Änderungen (Δ) des Coronarflusses (F_{cx}), des Coronarwiderstandes (R_{cx}) und der extravasalen Komponente (LVP, LVEDP, dp/dt_{max}, HF) angegeben.

	Xylometazolin		Phentolamin	
	A	Δ_{max}	A	Δ_{max}
F_{cx}	1o2 (±27) ml/min 1oog	-44 %	77 (±21) ml/min 1oog	+172 %
R_{cx}	1.39 (±o.47) mmHg min 1oog/ml	+86 %	1.89 (±o.78) mmHg min 1oog/ml	-68 %
LVP	93 (±22) mmHg	--	81 (±14) mmHg	-64 %
LVEDP	9.5 (±5.7) mmHg	--	7.4 (±5) mmHg	--
dp/dt_{max}	2231 (±855) mmHg/sec	-48 %	1118 (±335) mmHg/sec	-63 %
HF	144 (±39) min^{-1}	-44 %	124 (±7) min^{-1}	--

Tabelle 5: Hämodynamische Änderungen nach intracoronarer Infusion von Xylometazolin und Phentolamin.
Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte (A) und die maximalen Änderungen (Δ_{max}), die unter den von uns angewandten Dosen auftraten.

Tabelle 6: In der Tabelle sind die hämodynamischen Änderungen aufgezeichnet, die in einem Vorversuch unter intracoronarer Infusion von PHENTOLAMIN ohne Beta-Blockade ermittelt wurden.

Ausgangswerte vor Phentolamininfusion:

F_{cx}	R_{cx}	P_{Ao}	LVP	LVEDP	dp/dt_{max}	HF
$\frac{ml}{min\ 100g}$	$\frac{mmHg\ min\ 100g}{ml}$	mmHg	mmHg	mmHg	$\frac{mmHg}{sec}$	min^{-1}
78.6	1.94	49	47	15.0	3520	140

Differenzen zwischen den Werten nach Phentolamininfusion und den Ausgangswerten:

Dosis	F_{cx}	R_{cx}	P_{Ao}	LVP	LVEDP	dp/dt_{max}	HF
$/\frac{umol}{l}$	Δ %	Δ %	Δ %	Δ %	Δ mmHg	Δ %	Δ %
31.79	+ 31.6	-25.7	-18	+ 4	±0	+42	+ 1
82.12	+ 54.7	-35.6	-29	+ 51	±0	+59	+17
119.25	+ 78.6	-54.6	-74	+264	-0.1	+70	+16
193.38	+107.3	-60.8	-96	+223	-0.1	+48	+20
407.95	+150.9	-68.0	-96	+ 30	-0.1	- 9	+39

Literaturverzeichnis

1. Ahlquist, R.
A study of the adrenotropic receptors.
Amer.J.Physiol. 153, 586 (1948)

2. Bagwell, E., Hilliard, C., Dariell, H.
Studies on the inotropic mechanism of phentolamin.
Amer.J. of Card. 25, 83 (1970)

3. Bassenge, E., Walter, P., Doutheil, U.
Wirkungsumkehr der adrenergischen Coronargefäßreaktion in Abhängigkeit vom Coronargefäßtonus.
Pflügers Arch. 297, 146-155 (1967)

4. Bassenge, E., Holtz, J., v.Restorff, W.
What is the physiological significance of sympathetic coronary innervation?
Maseri, Ed.A., Grune and Stratton (1977)

5. Bassenge, E.
Direct autonomic control of the coronary system.
Pflügers Arch., Suppl. to Vol. 373, R6 (1978)

6. Berne, R.
Effect of epinephrine and norepinephrine on coronary circulation.
Circ.Res 6, 644 (1958)

7. Cubeddu, L., Barnes, E., Langer, S., Weiner, N.
Release of norepinephrine and dopamine-beta-hydroxylase by nerve stimulation. I. Role of neuronal and extra-neuronal uptake and of alpha presynaptic receptors.
J.Pharm.Exp.Ther. 190, 431 (1974)

8. Dairman, W., Gordon, R., Spector, A., Sjoerdsma, A., Udenfriend, S.
Effects of alpha blockers on catecholamine biosynthesis.
Fed.Proc. 27, 240 (1968)

9. Doutheil, U., ten Bruggencate, H.G., Kramer, K.
Coronarvasomotorik unter l-Noradrenalin und Isopropyl-noradrenalin nach Blockierung der adrenergischen Beta-Rezeptoren durch Nethalide.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 281, 181 (1964)

10. Ertl, G., Wichmann, J., Steinke, E., Lochner, W.
Untersuchungen zur Abschätzung der alpha-adrenergen Regulationsbreite im coronaren Gefäßbett.
Aus dem Physiologischen Institut der Universität Düsseldorf, Lehrstuhl I, (in Vorbereitung)

11. Feigl, E.
Sympathetic control of coronary circulation.
Circ.Res. 2o, 262-271 (1967)

12. Feigl, E.
Carotid sinus reflex control of coronary blood flow.
Circ.Res. 23, 223 (1968)

13. Feigl, E.
Control of myocardial oxygen tension by sympathetic coronary vasoconstriction in dog.
Circ.Res. 37, 88 (1975)

14. Feinberg, H., Katz, L.N.
Effect of catecholamines, l-epinephrine and l-norepinephrine on coronary flow and oxygen metabolism of the myocardium.
Amer.J.Physiol. 193, 151 (1958)

15. Gaal, P., Kattus, A., Kolin, A., Ross, G.
Effects of adrenaline and noradrenaline on coronary blood flow before and after beta-adrenergic blockade.
Brit.J.Pharmacol. 26, 713 (1966)

16. Gross, F., Tripot, J., Meier, R.
Regitin (Präparat C 7337), ein neues Imidazolinpräparat mit spezifischer sympathikolytischer Wirkung.
Schweizer.Med.Wschr. 81, 352-357 (1951)

17. Hardin, R., Scott, J., Haddy, F.
Effect of epinephrine and norepinephrine on coronary vascular resistance in dogs.
Amer.J.Physiol. 2o1, 276 (1961)

18. Hirche, H.
Die Wirkung von Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin und Adenosin auf die Durchblutung und den O_2-Verbrauch des Herzmuskels vor und nach der Blockierung der Beta-Rezeptoren.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 288, 162 (1966)

19. Lochner, W.
Regulation der Koronardurchblutung.
In: Physiologie des Kreislaufs, Bd. 1. Hersg. E. Bauereisen, Springer Verlag (1971)

2o. Malindzak, G., van Dyke, A., Green, H., Meredith, J.
Alpha and beta adrenergic receptors in the coronary vascular bed.
Arch.int.Pharmacodyn. 197, 112 (1972)

21. McRaven, D., Mark, A., Abboud, F., Mayer, H.
Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli.
J.Clin.Invest. 5o. 773 (1971)

22. Meier, R., Yonkman, F., Craver, B., Gross, F.
A new imidazolidine derivate with marked adrenolytic properties.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 71, 7o (1949)

23. Mohrmann, D., Feigl, E.
Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilatation in the canine coronary circulation.
Circ.Res. 42, 79-86 (1978)

24. Mujic, M., van Rossum, J.
Comparative pharmacodynamics of sympathomimetic imidazolines; studies on intestinal smooth muscle of the rabbit and the cardiovascular system of the cat.
Arch.int.Pharmacodyn. 155, 432 (1965)

25. Oliva, P., Breckinridge, J.
Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction.
Circ. 56, 366 (1977)

26. Farratt, J.
Blockade of sympathetic beta-receptors in the myocardial circulation.
Brit.J.Pharmacol. 24, 6o1 (1965)

27. Pitt, B., Elliot, E., Gregg, D.
Adrenergic receptor activity in the coronary arteries of the unanesthetized dog.
Circ.Res. 21, 75 (1967)

28. Prinzmetal, M., Kennamer, R., Merliss, R., Wada, T., Bor, N.
Angina pectoris - I. A variant form of angina pectoris.
Amer.J.Med. 27, 375 (1959)

29. Raff, W., Kosche, F., Lochner, W.
Herzfrequenz und extravasale Komponente des Coronarwiderstandes.
Pflügers Arch. 323, 241-249 (1971)

30. Raff, W., Kosche, F., Goebel, H., Lochner, W.
Die extravasale Komponente des Coronarwiderstandes mit steigendem linksventrikulären Druck.
Pflügers Arch. 333, 352-361 (1972)

31. Raff, W., Kosche, F., Lochner, W.
Extravasale Komponente des Coronarwiderstandes und Coronardurchblutung bei steigendem enddiastolischen Druck.
Pflügers Arch. 327, 225-233 (1971)

32. Raff, W., Kosche, F., Lochner, W.
Die extravasale Komponente des Coronarwiderstandes bei Steigerung der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit durch Isoproterenol.
Pflügers Arch. 325, 323-333 (1971)

33. Starke, K., Montel, H., Wagner, J.
Effect of phentolamine on noradrenaline uptake and release.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 271, 181 (1971)

34. Singh, J., Hood, W., Abelmann, W.
Betaadrenergic mediated inotropic and chronotropic actions of phentolamine.
Amer.J.Cardiol. 26, 660 (1970)

35. Taylor, S., Sutherland, M., MacKenzie, G., Staurton, H., Donald, K.
The circulatory effects of intravenous phentolamine in man.
Circ. 31, 741 (1965)

36. Taylor, S.
Physiology and clinical pharmacology of phentolamine in:
Phentolamine in heart failure and other cardiac disorders.
Proc. of an internat. workshop, London, Nov. 1975,
Ed. by S.H. Taylor, L.A. Gould, Huber publishers 2-10 (1976)

37. Trinker, F.
The effects of catecholamines on isolated perfused coronary arteries in the dog.
Arch.int.Pharmacodyn. 205, 218 (1973)

38. Vatner, S., McRitchie, R.
Interaction of chemoreflex and pulmonary inflation reflex in regulation of coronary circulation in conscious dogs.
Circ.Res. 37, 664 (1975)

39. Yasue, H., Touyama, M., Shimamoto, M., Kato, H., Tanaka, S., Akiyama, F.
Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina.
Circ.Res. 50, 534 (1974)

40. Zahir, M., Gould, L.
Phentolamine and beta-adrenergic receptors.
J.Clin.Pharmacol. 2, 197-203 (1971)

41. Zener, J., Harrison, D.
Circulatory actions of phentolamine before and after autonomic blockade.
Cardiovascular Res. 7, 748-754 (1973)

42. Zuberbuhler, R., Bohr, D.
Responses of coronary smooth muscle to catecholamines.
Circ.Res. 16, 431 (1965)

Herrn Prof. W. Lochner † möchte ich herzlich danken.
Er hat mir das behandelte Thema überlassen und mir mit wertvollen Anregungen und Ratschlägen entscheidend geholfen.
Ohne sein Entgegenkommen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Müller-Ruchholtz danke ich für die Übernahme des Referates nach dem Ableben von Herrn Prof. W. Lochner.

Herrn Dr. med. Wichmann und Herrn Dr. med. Ertl danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 31.12.1953 wurde ich als Tochter der Eheleute Leonhard Steinke und Else Steinke, geb. Müller in Lövenich (Rhld.) geboren.
Wohnhaft in Baal (Rhld.) besuchte ich dort von 1960 bis 1964 die evangelische Volksschule. Danach wechselte ich auf das Städtische Neusprachliche Mädchengymnasium Erkelenz, wo ich im Sommer 1972 die Reifeprüfung ablegte.
Seit dem Wintersemester 1972 bin ich an der Universität Düsseldorf immatrikuliert. Nach einem Vorsemester an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät begann ich zum Sommersemester 1973 mein Medizinstudium. Ich bestand im März 1975 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1976 den 1. Abschnitt und im August 1978 den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Seit Oktober 1978 absolviere ich mein Praktisches Jahr an den Städtischen Krankenhäusern Benrath und Gerresheim.
Ich beabsichtige im Herbst 1979 den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abzulegen.